



19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

12 Offenlegungsschrift  
10 DE 100 29 371 A 1

21 Aktenzeichen: 100 29 371.9  
22 Anmeldetag: 20. 6. 2000  
43 Offenlegungstag: 3. 1. 2002

51 Int. Cl.<sup>7</sup>:  
C 07 D 401/12  
C 07 D 405/12  
C 07 D 417/12  
A 61 K 31/44  
A 61 P 25/18

DE 100 29 371 A 1

71 Anmelder:  
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

74 Vertreter:  
Patent- und Rechtsanwälte Bardehle, Pagenberg,  
Dost, Altenburg, Geissler, Isenbruck, 68165  
Mannheim

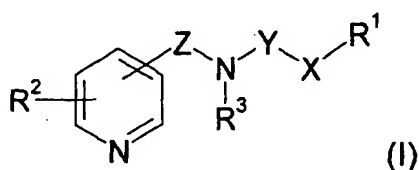
72 Erfinder:  
Dorsch, Dieter, Dr., 64372 Ober-Ramstadt, DE;  
Böttcher, Henning, Dr., 64287 Darmstadt, DE; Arlt,  
Michael, Dr., 64342 Seeheim-Jugenheim, DE;  
Gottschlich, Rudolf, Dr., 64354 Reinheim, DE;  
Seyfried, Christoph, Dr., 64342  
Seeheim-Jugenheim, DE; Bartoszyk, Gerd, 64331  
Weiterstadt, DE; Harting, Jürgen, Dr., 64287  
Darmstadt, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

54 Heterocyclische Aminoalkylpyridinderivate als Psychopharmaka

57 Die Erfindung betrifft heterocyclische Aminoalkylpyri-  
dinderivate der Formel I

sowie ihre verträglichen Salze und Solvate und ihre Ver-  
wendung als Arzneimittel.



wobei

R<sup>1</sup> das Radikal eines Heterocyclus mit 1 bis 3 Ringstruk-  
turen, wobei jede Ringstruktur gesättigt, ungesättigt oder  
aromatisch und gegebenenfalls mit anderen Ringstruk-  
turen zu einem kondensierten Ringsystem anelliert ist und  
der Heterocyclus insgesamt 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atome  
in den Ringstrukturen aufweist und gegebenenfalls  
einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch eine  
oder mehrere der Gruppen -A, -OR<sup>4</sup>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN,  
Hal, -COOR<sup>4</sup>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -COR<sup>4</sup>, =O;

R<sup>2</sup> eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls einfach, zwei-  
fach, dreifach, vierfach oder fünffach durch eine oder  
mehrere der Gruppen Hal, A, -O-A, -NO<sub>2</sub> oder -CN substi-  
tuiert ist, bedeutet,

oder eine Thienylgruppe, die gegebenenfalls einfach oder  
zweifach durch eine oder mehrere der Gruppen Hal, A,  
-O-A, -NO<sub>2</sub>, -CN oder Thienyl substituiert ist, bedeutet;

-X- -O-, -S-, Sulfinyl, Sulfonyl, -C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

-Y- -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>;

-Z- -C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

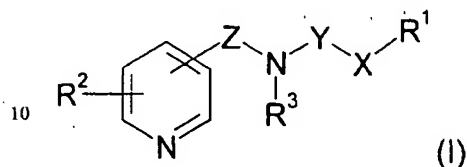
n 1, 2, 3 oder 4;

DE 100 29 371 A 1

## Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft heterocyclische Aminoalkylpyridinderivate, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Psychopharmaka.

5 [0002] Die heterocyclischen Aminoalkylpyridinderivate lassen sich darstellen durch die allgemeine Formel I



wobei

15 R<sup>1</sup> das Radikal eines Heterocyclus mit 1 bis 3 Ringstrukturen, wobei jede Ringstruktur gesättigt, ungesättigt oder aromatisch und gegebenenfalls mit anderen Ringstrukturen zu einem kondensierten Ringsystem anelliert ist und der Heterocyclus insgesamt 1 bis 4N-, O- und/oder S-Atome in den Ringstrukturen aufweist und gegebenenfalls einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch eine oder mehrere der Gruppen -A, -OR<sup>4</sup>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, Hal, -COOR<sup>4</sup>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -COR<sup>4</sup>, =O;

20 R<sup>2</sup> eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls einfach, zweifach, dreifach, vierfach oder fünffach durch eine oder mehrere der Gruppen Hal, -A, -O-A, -NO<sub>2</sub> oder -CN substituiert ist, bedeutet, oder eine Thienylgruppe, die gegebenenfalls einfach oder zweifach durch eine oder mehrere der Gruppen Hal, -A, -O-A, -NO<sub>2</sub>, -CN oder Thienyl substituiert ist, bedeutet;

R<sup>3</sup> H, -A, -CO-A, -C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-pyridin-diyl-R<sup>2</sup>;

R<sup>4</sup> H oder -A;

25 A C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, wobei gegebenenfalls 1 bis 7 Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sind;

-X- -O-, -S-, Sulfinyl, Sulfonyl, -C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-;

-Y- -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-;

-Z- -C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-;

Hal F, Cl, Br oder I;

30 n 1, 2, 3 oder 4;

sowie ihre verträglichen Salze und Solvate.

[0003] Psychosen, wozu auch Krankheiten aus dem Formkreis der Schizophrenie gehören, wurden auf eine Überaktivität des limbischen Dopaminsystems zurückgeführt (Snyder et al., Science 184: 1243-1253, 1974). Der antipsychotische Effekt von Neuroleptika wurde auf ihre D<sub>2</sub>-antagonistischen Eigenschaften zurückgeführt (bezüglich der Nomenklatur der Rezeptoren: Basic Neurochemistry, Herausgeber: G. J. Siegel, B. W. Agranoff, R. W. Albers, P. B. Molinoff, 5. Auflage, Raven Press, Ltd., N. Y. USA, Kapitel 12 und 13; im übrigen folgende Fachaufsätze: Creese et al., Science 192: 481-483, 1976; Farde et al., Psychopharmacology 99: 28-31, 1989; Feeman et al., Nature 261: 717-719, 1976; Wiesel et al., Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 14: 759-767, 1990). Folglich wurde die klassische Dopamin-Hypothese der Schizophrenie aufgestellt, nach der Neuroleptika an den D<sub>2</sub>-Rezeptor zu binden haben. Der Einsatz klassischer D<sub>2</sub>-Antagonisten ist aufgrund ihrer extrapyramidalen Nebenwirkungen vor allen Dingen bei chronischer Verabreichung stark eingeschränkt. Zu den extrapyramidalen Nebenwirkungen gehören z. B. Tremor, Akinesie, Dystonie und Akathisie (Cavallaro & Smeraldi, CNS Drugs 4: 278-293, 1995). Es gibt nur wenige Antipsychotika, die wesentlich weniger oder gar keine extrapyramidale Nebenwirkungen hervorrufen und die als "atypische Neuroleptika" bezeichnet werden (Kervin, Brit. J. Psychiatry 1964, 141-148, 1994). Das prototypische atypische Neuroleptikum Clozapin hat extrem geringe extrapyramidale Nebenwirkungen, verursacht aber andere gravierende Komplikationen wie die zuweilen tödliche Agranulocytose (Alvir et al., New Engl. J. Med. 329: 162-167, 1993).

[0004] Weil in Tieren 5-HT<sub>1A</sub>-Agonisten antipsychotische Eigenschaften konventioneller Dopamin-D<sub>2</sub>-Antagonisten verstärken (Wadenberg & Ahlenios, J. Neural. Transm. 74: 195-198, 1988) und die durch Dopamin-D<sub>2</sub>-Antagonisten induzierte Katalepsie (Costall et al., Neuropharmacology 14: 859-868, 1975) verhindern, könnten 5-HT<sub>1A</sub>-agonistische Eigenschaften von Vorteil sein. Die Wirksamkeit von Buspiron, ein Pharmakon mit 5-HT<sub>1A</sub>-agonistischen und Dopamin-D<sub>2</sub>-antagonistischen Eigenschaften, wurde bei Schizophrenie-Patienten nachgewiesen (Goff et al., J. Clin. Psychopharmacol. 11: 193-197, 1991). Außer verschiedenen Dopamin-Autorezeptoragonisten, die auch für den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor eine signifikante Affinität aufweisen (z. B. U-86170F, Lahti et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 344: 509-513, 1991), PD1431188 (Melzer et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 274: 912-920, 1995) und Roxindol (Bartoszyk et al., J. Pharmacol., Exp. Ther. 276: 41-48, 1996), wurden nur wenige Dopamin-D<sub>2</sub>-Antagonisten entwickelt, die auch gegenüber dem 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor eine Affinität aufweisen wie Mazapertin (Reiz et al., J. Med. Chem. 37: 1060-1062, 1994), S16924 (Millan et al., Br. J. Pharmacol. 114: 156 B, 1995) oder Ziprasidon (Seeger et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 275: 101-113, 1995). Diese bereits bekannten Verbindungen weisen im Hinblick auf Affinität oder Spezifität Nachteile auf. So zeigt Mazapertin auch eine Affinität für den α<sub>1</sub>-Rezeptor. S16924 hat zusätzlich 5-HT<sub>2A/C</sub>-antagonistische Eigenschaften und Ziprasidon bindet außerdem an die 5-HT<sub>1D/2A/2C</sub>-Rezeptoren.

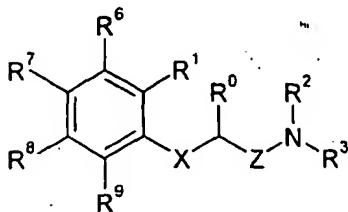
[0005] Es ist die Aufgabe der Erfindung Arzneimittel, insbesondere Psychopharmaka, bereitzustellen. Es ist eine weitere Aufgabe der Erfindung, Verbindungen bereitzustellen, die sowohl an den Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptor als auch an den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor binden.

[0006] Diese Aufgabe wird gelöst durch die Verbindungen der allgemeinen Formel I und durch ihre verträglichen Salze und Solvate (siehe oben).

[0007] Ihre Bindungseigenschaften lassen sich durch bekannte 5-HT<sub>1A</sub>-(Serotonin-)Bindungstest und Dopamin-Bindungstests bestimmen (5-HT<sub>1A</sub>-(Serotonin-)Bindungstest: Matzen et al., J. Med. Chem., 43, 1149-1157, (2000) insbesondere Seite 1156 mit Verweis auf Eur. J. Pharmacol.: 140, 143-155 (1987); Dopamin-Bindungstests: Böttcher et al., J.

Med. Chem.: 35, 4020-4026, (1992) mit Verweis auf J. Neurochem.: 46, 1058-1067 (1986)).

[0008] Diese Verbindungen unterscheiden sich sowohl von den vorgenannten atypischen Neuroleptika als auch von den aus EP-A 0 707 007 bekannten Amino(thio)ether der Formel



wobei R<sup>0</sup> bis R<sup>9</sup>, X und Z die in EP-A 0 707 007 dargelegten Bedeutungen besitzen.

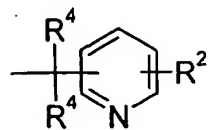
[0009] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden, die mit dem Serotonin- und Dopamin-Neurotransmittersystem verbunden sind und bei denen hochaffine Serotoninrezeptoren (5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren) und/oder Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren beteiligt sind. Die wichtigste Indikation für die Verabreichung der Verbindung der allgemeinen Formel I sind Psychosen jeder Art, insbesondere auch Geisteskrankheiten aus dem Formenkreis der Schizophrenie. Darüber hinaus können die Verbindungen auch zur Verminderung von kognitiven Leistungsstörungen, also zur Verbesserung der Lernfähigkeit und des Gedächtnisses, eingesetzt werden. Auch zur Bekämpfung der Symptome von Morbus-Alzheimer sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I geeignet. Darüber hinaus eignen sich die erfindungsgemäßen Substanzen der allgemeinen Formel I zur Prophylaxe und Kontrolle von Hirninfarkten (Apoplexia cerebri), wie Hirnschlag und zerebrale Ischemie. Ferner kommen die Substanzen zur Behandlung von Krankheiten wie krankhafte Angstzustände, Übererregung, Hyperaktivität und Ausmerksamkeitsstörungen bei Kindern und Jugendlichen, tiefgreifende Entwicklungsstörungen und Störungen des Sozialverhaltens mit geistiger Retardierung, Depression, Zwangserkrankungen im engeren (OCD) und weiteren Sinne (OCSD) bestimmte sexuelle Funktionsstörungen, Schlafstörungen und Störungen in der Nahrungsaufnahme, sowie solcher Psychiatrischer Symptome in Rahmen der Altersdemenz und der Demenz vom Alzheimer-Typ, also Krankheiten des zentralen Nervensystems im weitesten Sinn, in Frage.

[0010] Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre verträglichen Salze und Solvate können also als aktive Inhaltsstoffe für Arzneimittel wie Anxiolytika, Antidepressiva, Neuroleptika und/oder Antihypertensiva eingesetzt werden.

[0011] R<sup>1</sup> stellt einen gegebenenfalls substituierten Heterozyklus mit 1- bis 3-Ringstrukturen dar. Die Anzahl der Ringstrukturen eines Heterozyklus ist mit der Anzahl der Ringöffnungen, die gedanklich ausgeführt werden müssen, um den Heterozyklus in eine acyclische Verbindung zu überführen, identisch. Die Ringstrukturen können unabhängig voneinander, soweit das chemisch möglich ist, gesättigt, ungesättigt oder aromatisch sein. Eine Ringstruktur kann gegebenenfalls mit anderen Ringstrukturen zu einem kondensierten Ringsystem anelliert sein. Auch nicht-aromatische gesättigte oder ungesättigte Ringstrukturen können in Analogie zu kondensierten Ringsystemen miteinander verbunden sein, das heißt Bindungen miteinander teilen, wie dies zum Beispiel bei Steroiden oder bei Chroman der Fall ist. Der Heterozyklus umfaßt insgesamt 1 bis 4 Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel-Atome, welche in den Ringstrukturen die Kohlenstoffatome ersetzen. Vorzugsweise sind diese N-, O- und/oder S-Atome nicht benachbart. Der Heterozyklus ist gegebenenfalls einfach, zweifach oder dreifach durch eine oder mehrere der Gruppen -A, -OR<sup>4</sup>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, Hal, -COOR<sup>4</sup>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -COR<sup>4</sup>, =O substituiert. R<sup>1</sup> bedeutet bevorzugt Chinolyl, Isochinolyl, die gegebenenfalls mindestens einen Chlor-Substituenten aufweisen, oder Indolyl, Benzothiazolyl, Cumaronyl, Cumarinyl, Pyridyl oder Carbozoly, wobei gegebenenfalls mindestens ein Wasserstoff des Chinolyls, Isochinolyls, Indolyls oder Benzothiazolyls durch eine Methylgruppe oder Ethoxycarbonylgruppe ersetzt ist. Insbesondere trägt R<sup>1</sup> die Bedeutung Chinolin-7-yl, Chinolin-8-yl, wobei gegebenenfalls an Position 5 ein Wasserstoff durch ein Chloratom ersetzt ist, oder Indol-4-yl oder Indol-7-yl, wobei gegebenenfalls ein Wasserstoff an Position 2 des Chinolyls oder Indolyls durch eine Methylgruppe oder Ethoxycarbonylgruppe ersetzt ist. Besonders bevorzugt sind die Bedeutungen Indol-4-yl, 2-Methylindol-4-yl und Chinolin-8-yl für R<sup>1</sup>.

[0012] R<sup>2</sup> stellt eine Phenylgruppe dar, die gegebenenfalls einfach, zweifach, dreifach, vierfach oder fünffach durch eine oder mehrere Gruppen Hal, -A, -O-A-, -NO<sub>2</sub> oder -CN substituiert ist. R<sup>2</sup> kann ferner die Bedeutung einer Thienyl-Gruppe tragen, die gegebenenfalls einfach oder zweifach durch eine oder mehrere der Gruppen Hal, -A, -O-A-, NO<sub>2</sub>, -CN oder Thienyl substituiert ist. R<sup>2</sup> bedeutet vorzugsweise Fluorphenyl, Difluorphenyl, Cyanophenyl oder Toly. Insbesondere hat R<sup>2</sup> die Bedeutung Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 3-Cyanophenyl oder 4-Methylphenyl.

[0013] R<sup>3</sup> trägt die Bedeutung H, -A, -CO-A-, -C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-pyridin-diyl-R<sup>2</sup>:



[0014] Die Bedeutung R<sup>3</sup> gleich H ist bevorzugt.

[0015] R<sup>4</sup> trägt die Bedeutung H oder -A, wobei H bevorzugt ist.

[0016] A bedeutet C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, wobei gegebenenfalls 1 bis 7 Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sind. A kann verzweigt oder unverzweigt sein und ist bevorzugt Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-

methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl. Besonders bevorzugt für A ist Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl oder tert-Butyl.

[0017] -X- kann die Bedeutung -O-, -S-, Sulfinyl, Sulfonyl oder  $-C(R^4)_2-$  annehmen, wobei die Bedeutung Sauerstoff (-O-) bevorzugt ist.

5 [0018] -Y- bedeutet  $-[C(R^4)_2]_n$ , insbesondere Ethylen  $(-CH_2-CH_2-)$ .

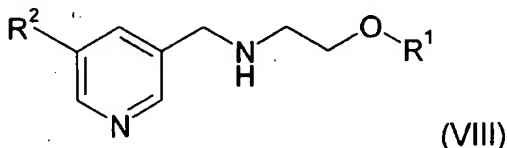
[0019] -Z- hat die Bedeutung  $-C(R^4)_2-$ , insbesondere Methylen  $(-CH_2-)$ .

[0020] Hal bedeutet F, Cl, Br oder I, wobei F und Cl, insbesondere F, bevorzugt sind.

[0021] n bedeutet 1, 2, 3 oder 4, wobei n gleich 2 bevorzugt ist.

10 [0022] Die Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y, Z können unabhängig voneinander eine der vorgenannten Bedeutungen annehmen. Soweit in  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y, Z die Bedeutung eines der Begriffe  $R^4$ , A, Hal oder n aufweisenden Substituenten annimmt, so können  $R^4$ , A, Hal und n in jedem Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y, Z eine andere Bedeutung aufweisen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind umso stärker bevorzugt, je mehr ihrer Substituenten bevorzugte Bedeutungen aufweisen und je stärker diese Bedeutungen bevorzugt sind.

15 [0023] Eine bevorzugte Verbindung der allgemeinen Formel I wird durch die allgemeine Formel VIII beschrieben, wobei Z Methylen, Y Ethylen,  $R^3$  H und X Sauerstoff bedeutet und Z und X in meta-Stellung zum Pyridinstickstoff stehen:



25 [0024] Soweit die Verbindungen der allgemeinen Formel I optisch aktiv sind, umfaßt die Formel I sowohl jede isolierte optische Antipode als auch die entsprechenden gegebenenfalls racemischen Gemische in jeder denkbaren Zusammensetzung.

30 [0025] Eine Verbindung der allgemeinen Formel I kann mit einer Säure in das entsprechende Salz (das heißt Säureadditionssalz) überführt werden. Säuren die verträgliche (das heißt biokompatible und ausreichend bioverfügbare) Salze ergeben, sind für diese Reaktion geeignet. Es ist also möglich, anorganische Säuren wie Schwefelsäure oder Halogenwasserstoffsäuren wie Salzsäure, Bromsäure oder Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Salpetersäure, Sulfaminsäure, aliphatische, alizyklische, aromatische oder heterocyclische monobasische oder polybasische Carbonsäuren, Sulfonsäuren oder Schwefelsäurederivate wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salizylsäure, 2-Phenylpropionsäure, Zitronensäure, Glykonsäure, Ascorbinsäure, Nikotinsäure, Isonikotinsäure, Methansulfonsäure oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Paratoluolsulfonsäure, Naphthalinmonosulfonsäure und Naphthalindisulfonsäure und Schwefelsäurelaurylester.

35 [0026] Falls erwünscht, können die korrespondierenden freien Basen der allgemeinen Formel I durch die Behandlung ihrer Salze mit starken Basen wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Natrium- oder Kaliumcarbonat, freigesetzt werden, vorausgesetzt, daß sich keine anderen sauren Gruppen in dem Molekül befinden. In den letztgenannten Fällen, in welchen die Verbindungen der allgemeinen Formel I freie saure Gruppen tragen, kann Salzbildung auch durch Behandlung mit starken Basen bewirkt werden. Geeignete Basen sind Alkalimetallhydroxyde, Erdalkalihydroxyde oder organische Basen in Form von primären, sekundären oder tertiären Aminen.

40 [0027] Unter Solvaten der Verbindungen der allgemeinen Formel I werden Anlagerungen von chemisch "inerten" Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind zum Beispiel Mono- und Dihydrate oder Additionsverbindungen mit Alkoholen wie Methanol oder Ethanol.

45 [0028] Es ist bekannt, daß Pharmaka synthetisch in Derivate umgewandelt werden können (zum Beispiel in Alkyl- oder Acylderivate, in Zucker- oder Oligopeptidderivate und andere), die im Körper metabolisch durch extrazelluläre oder intrazelluläre Enzyme in die aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I zurückverwandelt werden. Die Erfindung bezieht sich auch auf solche "Pro-Drug-Derivate" der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

50 [0029] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder eines ihrer verträglichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels, welches sich zur Behandlung von menschlichen oder tierischen Krankheiten, insbesondere von Krankheiten des zentralen Nervensystems wie krankhafte Spannungszustände, Depression und/oder Psychosen, zur Verminderung von Nebenwirkungen bei der Behandlung von Bluthochdruck (z. B. mit  $\alpha$ -Methyldopa), zur Behandlung von endoklinologischen und/oder gynäkologischen Krankheiten, z. B. zur Behandlung von Agromegalie, Hypogonadismus, sekundärer Amenorrhoe, dem postmenstruellen Syndrom und unerwünschter Laktation in der Pubertät und zur Prophylaxe und Therapie von zerebralen Krankheiten (z. B. von Migräne) insbesondere in der Geriatrie in ähnlicher Weise wie bestimmte Ergot-Alkaloide und zur Kontrolle und Prophylaxe von Hirninfarkt (Apoplexia cerebri) wie Hirnschlag und zerebraler Ischaemie eignet. Darüber hinaus sind die pharmazeutischen Zubereitungen und Arzneimittel, die eine Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten, zur Verbesserung des kognitiven Leistungsvermögens und zur Behandlung von Morbus-Alzheimer-Symptomen geeignet. Insbesondere eignen sich solche Arzneimittel zur Behandlung von Geisteskrankheiten aus dem Formenkreis der Schizophrenie und zur Bekämpfung von psychotischen Angstzuständen. Der Begriff Behandlung schließt im Rahmen der Erfindung Prophylaxe und Therapie menschlicher oder tierischer Krankheiten ein.

60 [0030] Die Substanzen der allgemeinen Formel I werden normalerweise analog zu bekannten, kommerziell erhältlichen pharmazeutischen Zubereitungen (z. B. von Bromocriptin und Dihydroergocornin), vorzugsweise in Dosen von zwischen 0,2 und 500 mg, insbesondere von zwischen 0,2 und 15 mg pro Dosis-einheit verabreicht. Die tägliche Dosis-einheit ist zwischen 0,001 und 10 mg pro kg Körpergewicht. Geringe Dosen (von zwischen 0,2 und 1 mg pro Dosis-einheit, 0,001 bis 0,005 mg pro kg Körpergewicht) sind besonders geeignet für pharmazeutische Zubereitungen zur Behand-

lung von Migräne. Eine Dosis zwischen 10 und 50 mg pro Dosisseinheit wird für andere Indikationen bevorzugt. Allerdings hängt die zu verabreichende Dosis von einer Vielzahl von Faktoren ab, z. B. von der Wirksamkeit der entsprechenden Komponente, dem Alter, dem Körpergewicht und der allgemeinen Verfassung des Patienten.

[0031] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, das die Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder eines ihrer verträglichen Salze oder Solvate zusammen mit einem geeigneten Träger in eine geeignete Dosierungsform beinhaltet. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können zusammen mit wenigstens einem Träger oder Hilfsstoff, gegebenenfalls in Kombination mit einem weiteren aktiven Inhaltsstoff, in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

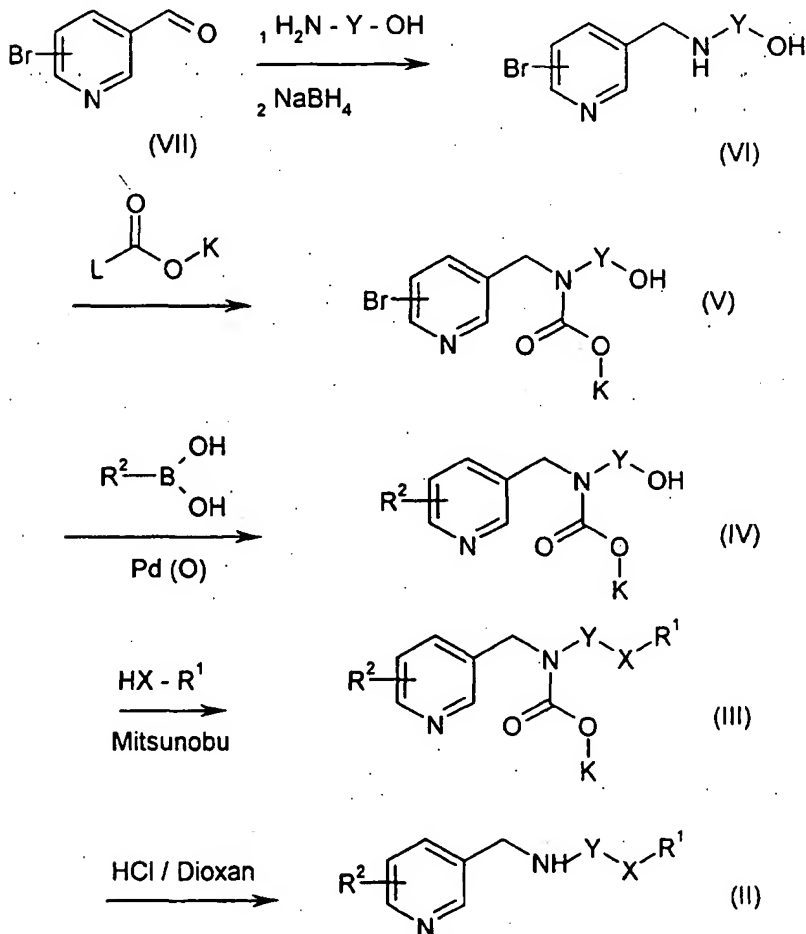
[0032] Geeignete Träger sind organische oder anorganische Substanzen, die für die enterale (z. B. orale) oder parenterale oder topische Verabreichung geeignet sind und die mit den erfindungsgemäßen Substanzen der allgemeinen Formel I nicht reagieren. Beispiele solcher Träger sind Wasser, Gemüseöle, Benzylalkohol, Polyethylenglykole, Gelatine, Kohlenhydrate wie Lactose und Stärke, Magnesiumstearat, Talg und Rohvaseline. Tabletten, beschichtete Tabletten, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen oder Zäpfchen werden insbesondere für die enterale Verabreichung eingesetzt. Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, wie Suspensionen, Emulsionen oder auch Implantate werden für die parenterale Verabreichung verwandt. Salben, Creme oder Puder kommen bei der äußerlichen Anwendung zum Einsatz. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch lyophilisiert und die resultierenden Lyophilisate zu injizierbaren Präparationen verarbeitet werden.

[0033] Gegenstand der Erfindung sind weiter Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I bzw. eines ihrer verträglichen Salze oder Solvate enthalten und gegebenenfalls weitere Inhaltsstoffe wie Träger, Hilfsstoffe usw.. Diese Zubereitungen können als Arzneimittel zur Behandlung von menschlichen oder tierischen Krankheiten eingesetzt werden.

[0034] Die vorgenannten Arzneimittel können sterilisiert und zusammen mit Hilfsstoffen wie Gleitmitteln, Konservierungsmitteln, Stabilisatoren und/oder Befeuchtungsmitteln, Emulgatoren aus motisch wirksamen Substanzen, Puffern, Farbstoffen oder Geschmacksverbesserern zu anderen pharmazeutischen Präparaten verarbeitet werden.

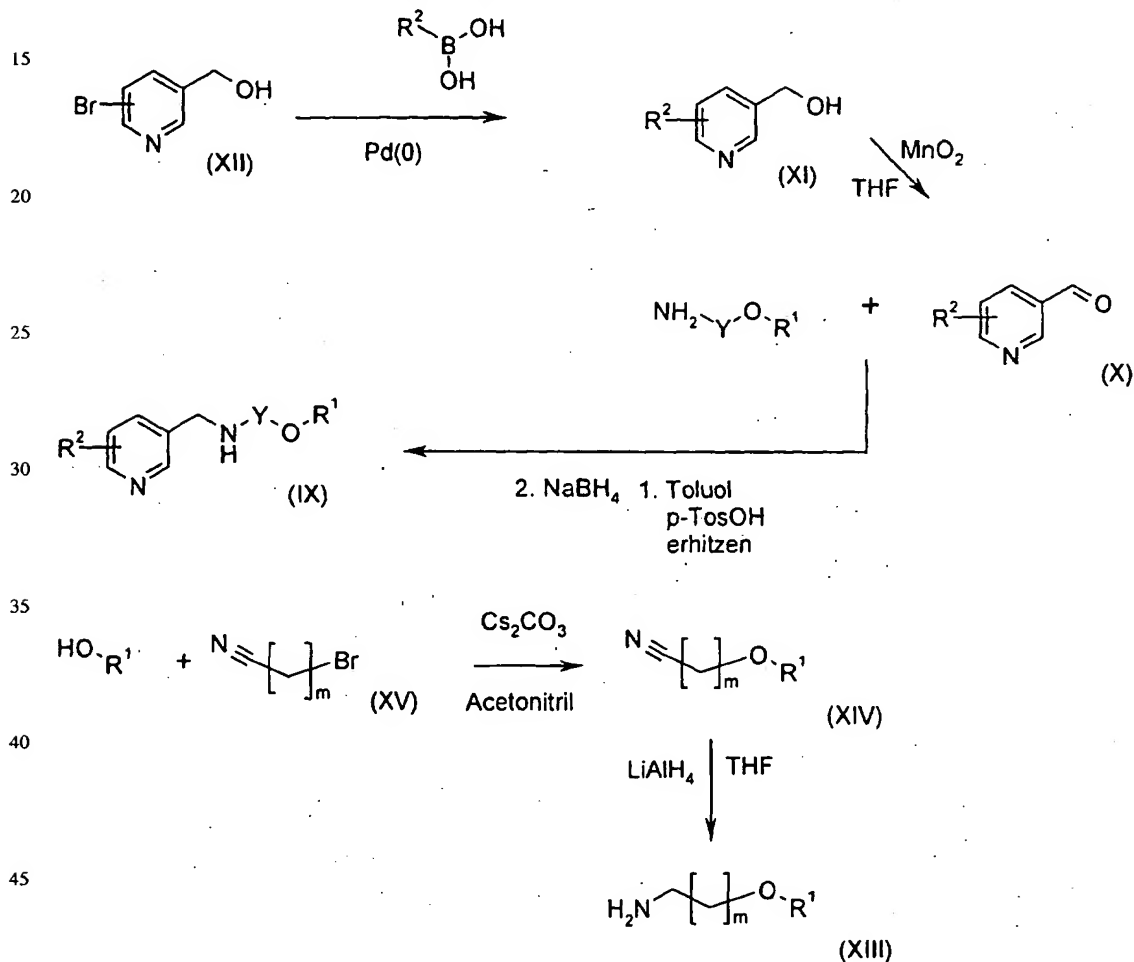
[0035] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I. Dieses Verfahren eignet sich für Verbindungen, bei denen der Substituent Z in meta-Stellung zum Stickstoff des mit Z verbundenen Pyridinrings steht und bei welchen Z die Bedeutung von Methylen besitzt.

#### Syntheschema



[0036] In einem ersten Schritt wird Brompyridin-3-yl-methanal (VII) mit  $\text{H}_2\text{N}-\text{Y}-\text{OH}$  und z. B. Natriumborhydrid zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VI umgesetzt. In einem zweiten Schritt wird das sekundäre Amin der allgemeinen Formel VI mit einer Schutzgruppe versehen. Dies erfolgt unter Zusatz von Reagenzien der Formel  $\text{L}-\text{CO}-\text{O}-\text{K}$ , wobei K die Bedeutung von tert-butyl, Fluoren-9-yl-methyl oder Benzyl hat und L entweder Cl,  $\text{N}_3$  oder tert-butoxycar-

bonyloxy darstellt. Verbindungen der allgemeinen Formel V werden unter Einsatz eines entsprechenden Pd(0)-Katalysators mit geeigneten Boronsäure-Derivaten ( $R^2-B(OH)_2$ ) umgesetzt, wobei Verbindungen der Formel IV entstehen, bei welchen das Brom-Atom durch den  $R^2$ -Substituenten ausgetauscht ist (Suzuki-Kopplung, vgl. A. Suzuki, N. Miyaura Chem. Rev. 1995, 95, 2457–2483; A. R. Martin, Y. Yang, Acta Chem. Scand. 1993, 47, 221–230). Mit Hilfe der Mitsunobu-Reaktion werden Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit Verbindungen der Formel  $HX-R^1$  umgesetzt, wobei Verbindungen der Formel III entstehen. Details über die Namensreaktion lassen sich entnehmen aus: Mitsunobu, Bull. Chem. Soc. Jpn.: 40, 4235–4238 (1967); Hughes, Org. React.: 42, 335–656 (1992); Mitsunobu, Synthesis, 1–28 (1981); Hughes et al., J. Am. Chem. Soc.: 110, 6487–6491 (1988); Crich et al., J. Org. Chem.: 54, 257–259 (1989); Camp et al., J. Org. Chem.: 54, 3045–3049, 3049–3054 (1989). Anschließend wird die Schutzgruppe aus Verbindungen der allgemeinen Formel III entfernt, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel II entstehen. Durch dem Fachmann bekannte Alkylierungsreaktionen können in Verbindungen der allgemeinen Formel II Substituenten  $R^3$  eingeführt werden. Alternativ erfolgt die Synthese über folgende Zwischenstufen:

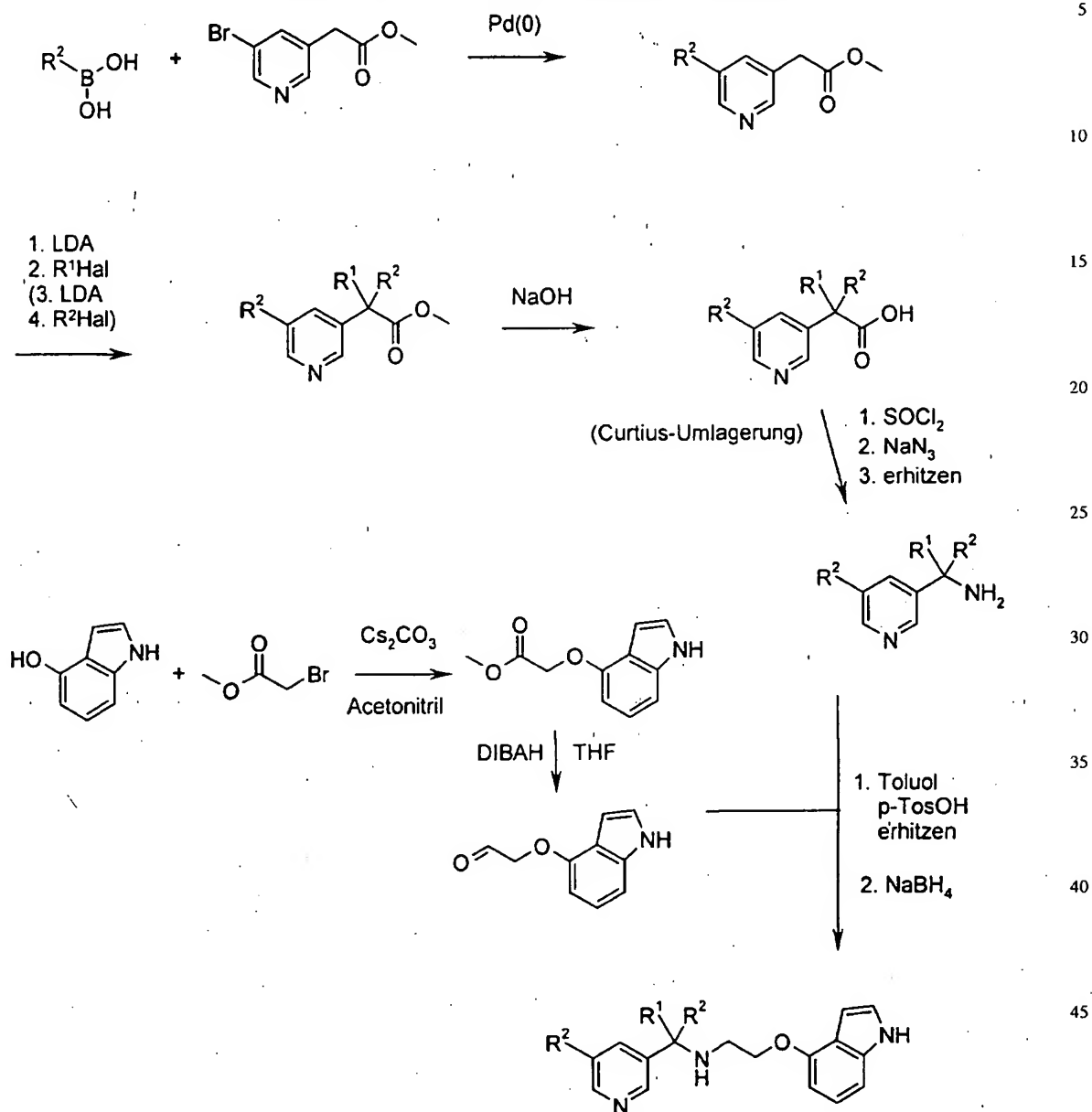


[0037] Dieses Alternativverfahren ist ebenfalls Gegenstand der Erfindung. Durch die Suzuki-Reaktion wird ein Brompyridylmethanol der Formel XII mit einem Boronsäurederivat  $R^2-B(OH)_2$  unter Pd(0)-Katalyse gekoppelt (Suzuki-Kopplung, vgl. A. Suzuki, N. Miyaura Chem. Rev. 1995, 95, 2457–2483; A. R. Martin, Y. Yang, Acta Chem. Scand. 1993, 47, 221–230). Der dabei entstehende Alkohol der Formel XI wird z. B. mit  $MnO_2$  in Tetrahydrofuran zum korrespondierenden Aldehyd der Formel X oxidiert. Dieser wird mit einem Amin ( $R^1-O-Y-NH_2$ ) unter Bildung einer Schiff'schen Base umgesetzt, die sogleich zum korrespondierenden sekundären Amin reduziert wird. Das sekundäre Amin kann durch bekannte Reaktionen zu tertiären Amin alkyliert werden, wodurch der Substituent  $R^3$  in das Molekül eingeführt wird. Das Amin kann auf verschiedenen Wegen hergestellt werden. In einer bevorzugten Ausführungsform ist es mit Aminen der allgemeinen Formel XIII identisch. In kann Werte zwischen 1 und 3 annehmen. Das Amin der Formel XIII wird durch Alkylierung eines Alkohols  $R^1-OH$  mit einem Nitril der Formel XV unter Bildung eines Nitrils der Formel XIV und anschließender Reduktion zum korrespondierenden primären Amin gebildet.

[0038] Ein Syntheschema für die die Verbindungen, bei welchen Z nicht Methylen darstellt, umfaßt folgende Schritte:

- Suzuki-Kopplung (analog zu Beispiel 2, siehe auch A. Suzuki, N. Miyaura Chem. Rev. 1995, 95, 2457–2483; A. R. Martin, Y. Yang, Acta Chem. Scand. 1993, 47, 221–230);
- Deprotonierung mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) und Alkylierung, erneute Deprotonierung und erneute Alkylierung (vergleiche G. A. Molander et al. J. Org. Chem. 58, 1993, 7216–7227);
- Hydrolyse mit NaOH;
- Curtius-Umlagerung (vergleiche R. J. Sundberg, S. Jiang, Org. Prep. Proced. Int. 29, 1997, 117–122);

- Alkylierung mit Bromessigsäuremethylester (analog zu Beispiel 2);
- Reduktion des Esters zum Aldehyd mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH, vergleiche J. Svoboda, J. Palecek, Collect. Czech. Chem. Commun. 56, 1991, 1317-1332);
- Kopplung von Amin und Aldehyd durch reduktive Aminierung (analog zu Beispiel 2).



[0039] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formeln II, III, IV, V und VI, wobei die Substituenten die bereits genannten Bedeutungen besitzen.

[0040] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel IX, wobei die Substituenten die bereits genannten Bedeutungen besitzen.

[0041] Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele beschrieben. Das Molekulargewicht ( $M + H^+$ ) wird mit Hilfe von Elektronenspray-Ionisationsmassenspektroskopie bestimmt. Die massenspektroskopischen Daten stammen aus HPLC/MS-Läufen (HPLC gekoppelt mit einem Elektrospray-Ionisationsmassenspektrometer). Die Zahlenwerte sind, wie bei diesem Verfahren üblich, nicht die Molekulargewichte der unveränderten Verbindungen, sondern die Molekulargewichte der protonierten Verbindungen (im folgenden:  $M + H^+$ ). Die Methode ist in folgenden Literaturstellen beschrieben:

M. Yamashita, J. B. Fenn, J. Phys. Chem. 88, 1984, 4451-4459;

C. K. Meng et al., Zeitschrift für Physik D 10, 1988, 361-368;

J. B. Fenn et al., Science 246, 1989, 64-71.

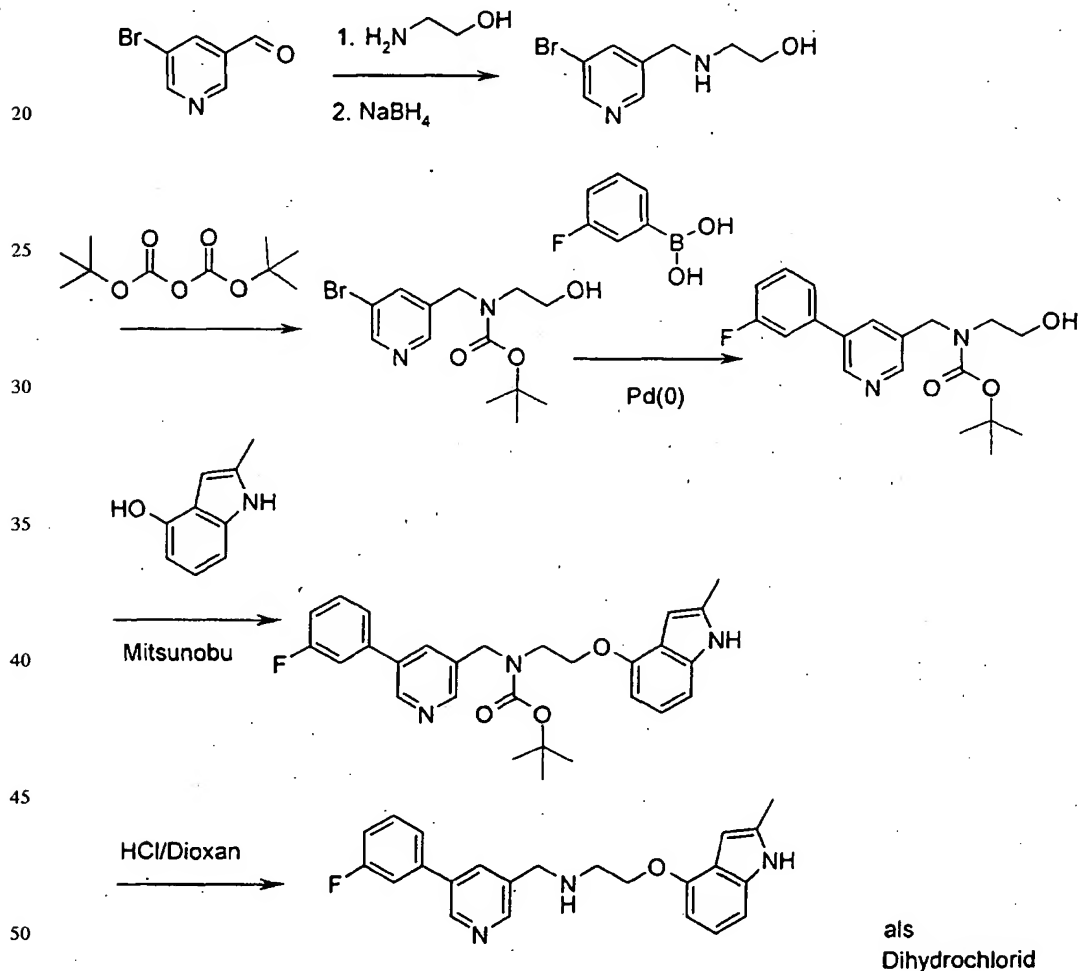
## Beispiel 1

Herstellung der Verbindung 5-[(3-Fluor-phenyl)-pyridin-3-yl-methyl]-[2-(2-Methyl-1-H-indol-4-yloxy)-ethyl]-amindi-hydrochlorid

[0042] Die Synthese folgt dem Syntheschema wobei das Bromatom der Formel VII in Metastellung zum Pyridin-stickstoff steht, R<sup>2</sup> 3-Fluorphenyl bedeutet, Y Ethylen darstellt, X die Bedeutung von Sauerstoff hat und R<sup>1</sup> 2-Methylindol-4-yl darstellt.

[0043] Eine Lösung von 113 g (607 mmol) 5-Brom-pyridin-3-carbaldehyd, 41.9 ml (700 mmol) Ethanolamin und 12 g (10 mmol) Toluol-4-sulfonsäure-Monohydrat in 1 l Toluol wird 5 Stunden am Wasserabscheider erhitzt.

[0044] Nach dem Erkalten werden zur Lösung 500 ml Methanol zugefügt und unter Rühren portionsweise 78.8 g (2.00 mol) Natriumborhydrid eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die organische Phase wird eingedampft: 2-[(5-Bromo-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-ethanol ((M + H<sup>+</sup>) = 231, 233) als leicht gelbliches Öl, das ohne weitere Reinigung für die nächste Reaktion eingesetzt wird.



[0045] Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 120 g (ca. 519 mmol) rohem 2-[(5-Bromo-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-ethanol in 1 l Dichlormethan wird eine Lösung von 164 g (750 mmol) Di-tert-butyl dicarbonat in 1 l Dichlormethan langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 3 l Wasser versetzt und die organische Phase abgetrennt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und der Rückstand an einer Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol 9:1 chromatographiert: (5-Bromopyridin-3-ylmethyl)-(2-hydroxyethyl)-carbaminsäure-tert-butylester ((M + H<sup>+</sup>) = 331, 333) als gelbliches Öl.

[0046] Eine Lösung von 5.40 g (16.3 mmol) (5-Brom-pyridin-3-ylmethyl)-(2-hydroxyethyl)-carbaminsäure-tert-butylester, 4.6 g (32.9 mmol) 3-Fluorbenzoboronsäure, 250 g (0.27 mmol) Tris-(dibenzylidenacetone)-dipalladium(0) und 220 mg (1.09 mmol) Tri-tert-butyl-phosphin in 200 ml Dioxan wird mit 10.6 g (32.5 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt und 4 Stunden bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule mit Petrolether/Ethylacetat als Laufmittel chromatographiert: [5-(3-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-Hydroxyethyl)-carbaminsäure-tert-butylester ((M + H<sup>+</sup>) = 347) als farbloses Öl.

[0047] Eine Lösung von 100 mg (0.289 mmol) [5-(3-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-Hydroxyethyl)-carbaminsäure-tert-butylester und 86.8 mg (0.590 mmol) 4-Hydroxy-2-methylindol in 5 ml THF wird mit 240 mg polymergebundenem Triphenylphosphin versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird 166 mg (720 mmol) Di-tert-



butyl-azodicarboxylat zugegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird 1 g stark basischer Ionenaustauscher zugegeben, 1 Stunde gerührt und filtriert. Das Filtrat wird eingedampft. Es wird erhalten: 5-(3-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester ((M + H<sup>+</sup>) = 476) als gelbliches Öl.

[0048] Der im vorigen Beispiel erhaltene rohe 5-(3-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester wird mit 2 ml 4 N Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt, mit 1 ml Methanol verdünnt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, der Rückstand mit Diethylether verrührt und filtriert. Der Rückstand wird zwischen 1 N Natronlauge und Ethylacetat verteilt, die organische Phase eingedampft und der Rückstand mit einem Überschuss 0.1 N HCl in Isopropanol versetzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert: 5-(3-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-amin Dihydrochlorid als bräunlicher Feststoff, (M + H<sup>+</sup>) = 376. 5 10

## Beispiel 2

Herstellung der Verbindung 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid nach einer alternativen Synthesemethode 15

[0049] Eine Lösung von 244 g (1.30 mol) (5-Brompyridin-3-yl)-methanol und 200 g (1.43 mol) 4-Fluorbenzylboronsäure in 1.5 l Toluol wird mit 750 ml Wasser, 168 g (2.00 mol) Natriumhydrogencarbonat und 5.0 g (4.3 mmol) Tetraakis(triphenylphosphin)-palladium(0) versetzt und 24 Stunden zum Sieden erhitzt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus tert-Butylmethylether umkristallisiert: 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-yl]-methanol als farblose Kristalle vom Schmpkt. 71–72°C. 20

[0050] Eine Lösung von 62.0 g (305 mmol) 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-yl]-methanol in 500 ml THF wird mit 135 g (1.554 mol) Mangandioxid versetzt und 18 Stunden bei 45°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird aus tert-Butylmethylether umkristallisiert: 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-carbaldehyd als farblose Kristalle; (M + H<sup>+</sup>) 202. 25

[0051] Eine Lösung von 1.00 g (7.51 mmol) 4-Hydroxyindol und 965 mg (7.80 mmol) Bromacetonitril in 30 ml Acetonitril wird mit 2.6 g (8.0 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft: (1H-Indol-4-yloxy)-acetonitril als grauer Feststoff; (M + H<sup>+</sup>): 173. 30

35

40

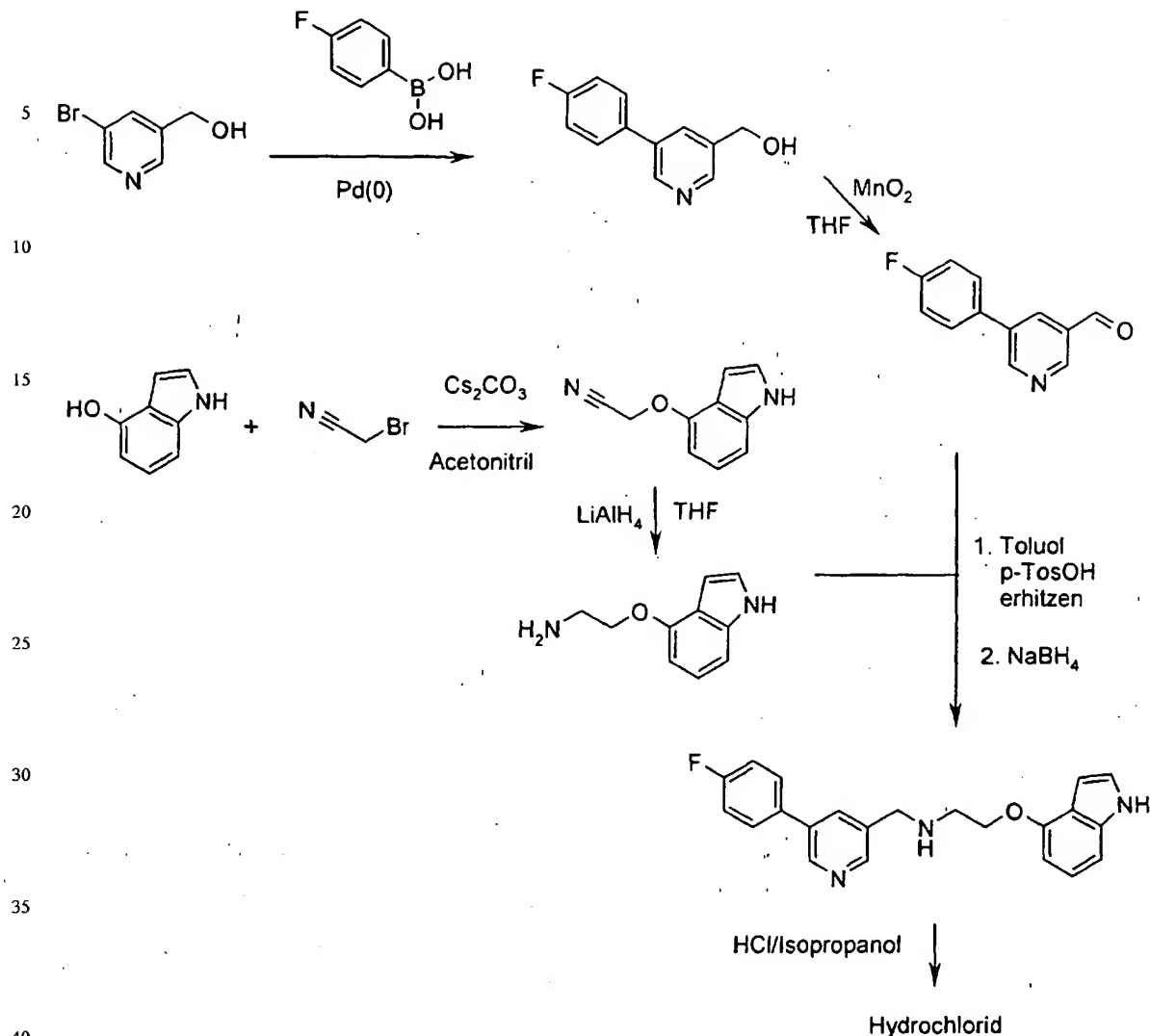
45

50

55

60

65



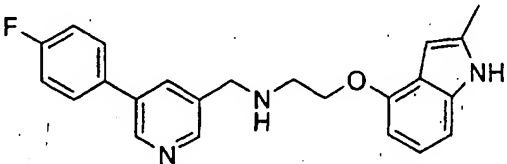
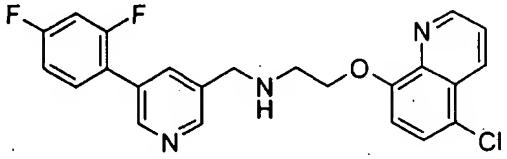
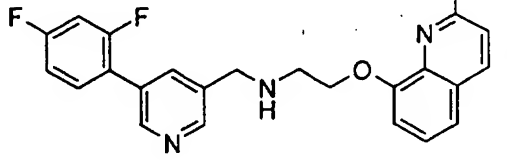
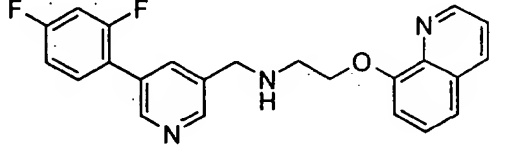
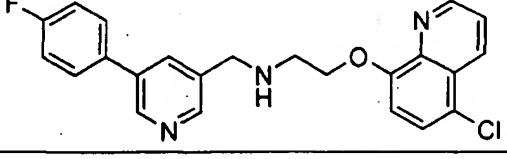
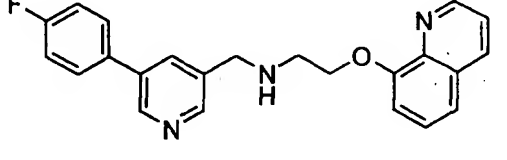
[0052] Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 1.20 g (6.97 mmol) (1H-Indol-4-yloxy)-acetonitril in 20 ml THF wird mit 531 mg (14.0 mmol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt und unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt.

[0053] Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 2 g mit Wasser angefeuchtetem Natriumsulfat versetzt und filtriert. Das Filtrat wird eingedampft: 2-(1H-Indol-4-yloxy)-ethylamin als gelbliches Öl; (M + H<sup>+</sup>): 177.

[0054] Zu einer Lösung von 805 mg (4.00 mmol) 5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-carbaldehyd in 80 ml Toluol werden 700 mg (3.972 mmol) 2-(1H-Indol-4-yloxy)-ethylamin und 100 mg (0.52 mmol) Toluol-4-Sulfonsäure-Monohydrat gegeben und das Gemisch 18 Stunden am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Gemisch mit 50 ml Methanol versetzt und 630 mg (16.0 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, im Vakuum eingengt und der Rückstand zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die organische Phase wird eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule mit Ethylacetat/Ethanol 8 : 2 als Laufmittel chromatografiert: [5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-amin als farblose Kristalle; (M + H<sup>+</sup>) 362. Das so erhaltene Produkt wird mit 3 ml 0.1 N HCl in Isopropanol versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand mit Diethylether versetzt und filtriert: [5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-amin Hydrochlorid als bräunliche Kristalle; (M + H<sup>+</sup>) 362.

### Beispiel 3

[0055] Die folgenden Verbindungen werden analog hergestellt.

Nr.	Struktur	Name bzw. Salzform	(M+H <sup>+</sup> )
a		[5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid	376
b		[2-(5-Chlorchinolin-8-yloxy)-ethyl]-[5-(2,4-difluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-aminhydrochlorid	426
c		[5-(2,4-Difluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methylchinolin-8-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid	406
d		[5-(2,4-Difluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(chinolin-8-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid	392
e		[2-(5-Chlorchinolin-8-yloxy)-ethyl]-[5-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-aminhydrochlorid	408
f		[5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methylchinolin-8-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid	388

g		[5-(4-Fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(chinolin-8-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid	374
h		[5-(3-Fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(chinolin-8-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid	374
i		[5-(3-Fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methylchinolin-8-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid	388
j		[2-(5-Chlorochinolin-8-yloxy)-ethyl]-[5-(3-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-aminhydrochlorid	408
k		[5-(2,4-Difluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid	394
l		[5-(3-Fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid	376
m		[5-(2,4-Difluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(chinolin-7-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid	392
n		[5-(3-Fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(chinolin-7-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid	374

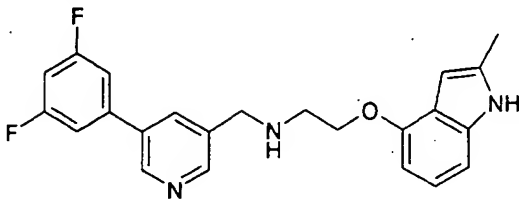
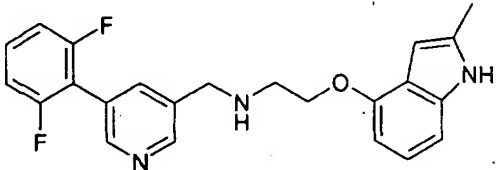
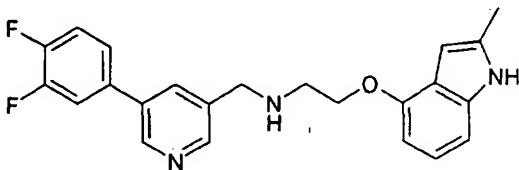
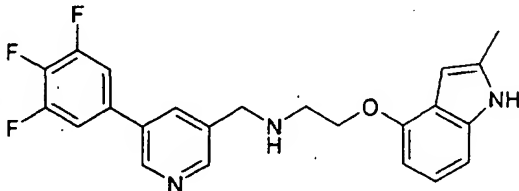
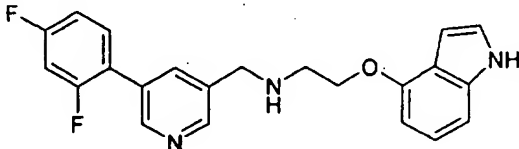
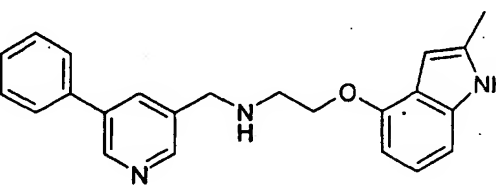
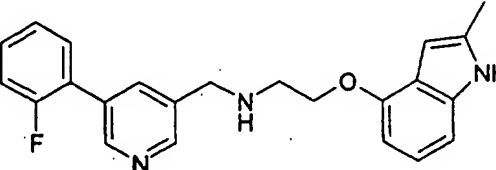
o		[5-(4-Fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(chinolin-7-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid	374
p		[5-(4-Fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-benzothiazol-5-yloxy)-ethyl]-amindhydrochlorid	394
q		[5-(4-Fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(chinolin-6-yloxy)-ethyl]-amintrihydrochlorid	374
r		[5-(4-Fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(isochinolin-7-yloxy)-ethyl]-amintrihydrochlorid	374
s		[2-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yloxy)-ethyl]-[5-(4-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-amindihydrochlorid	381
t		[2-(9H-Carbazol-4-yloxy)-ethyl]-[5-(4-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-amindihydrochlorid	412
u		[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-ethyl]-[5-(4-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-amindihydrochlorid	367
v		[2-(Benzofuran-5-yloxy)-ethyl]-[5-(4-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-amindihydrochlorid	363

5	<b>w</b>		[2-(Chroman-6-yloxy)-ethyl]-[5-(4-fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-amin dihydrochlorid	448
10	<b>x</b>		[5-(3-Fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-ethyl]-amindihydrochlorid	394
15	<b>y</b>		[5-(3-Fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-amin dihydrochlorid	376
20	<b>z</b>		[2-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-ethyl]-[5-(p-tolyl-pyridin-3-ylmethyl)-amin]-dihydrochlorid	390
25	<b>aa</b>		3-(5-([2-(2-Methylbenzothiazol-5-yloxy)-ethylamino]-methyl)-pyridin-3-yl)-benzonitrildihydrochlorid	401
30	<b>bb</b>		[5-(2,4-Difluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-ethyl]-amindihydrochlorid	412
35	<b>cc</b>		[5-(2,4-Difluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-amin dihydrochlorid	394

dd		[2-(2-Methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-(5-p-tolyl-pyridin-3-ylmethyl)-amindihydrochlorid	372
ee		7-(2-([5-(2,4-Difluor-phenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-amino)-ethoxy)-1H-indol-2-carbonsäure ethylester Dihydrochlorid	452
ff		7-(2-([5-(3-Cyano-phenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-amino)-ethoxy)-1H-indol-2-carbonsäure-ethylesterdihydrochlorid	441
gg		7-(2-([5-(3-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-amino)-ethoxy)-1H-indol-2-carbonsäureethylesterdihydrochlorid	434
hh		7-(2-([5-p-Tolyl-pyridin-3-ylmethyl]-amino)-ethoxy)-1H-indol-2-carbonsäureethylesterdihydrochlorid	413
ii		[5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-amin dihydrochlorid	376
jj		6-(2-([5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-amino)-ethoxy)-chromen-2-on-dihydrochlorid	391

5	kk		[5-(4-Fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(pyridin-2-yloxy)-ethyl]-amin Trihydrochlorid	324
10	ll		[5-(4-Fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-chinolin-8-yloxy)-ethyl]-amin trihydrochlorid	388
15	mm		[5-(4-Fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(chinolin-8-yloxy)-ethyl]-amin trihydrochlorid	374
20	nn		[5-(4-Fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(isochinolin-5-yloxy)-ethyl]-amin trihydrochlorid	374
25	oo		5-(2-([5-(4-Fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-amino)-ethoxy)-1-methyl-1,3-dihydroindol-2-on dihydrochlorid	392
30	pp		[5-(4-Fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-amin hydrochlorid	362
35	qq		[5-(3-Fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-amin hydrochlorid	362
40	rr		[5-(2,3-Difluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-amin hydrochlorid	394



<b>ss</b>		[5-(3,5-Difluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-amin hydrochlorid	394
<b>tt</b>		[5-(2,6-Difluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-amin hydrochlorid	394
<b>uu</b>		[5-(3,4-Difluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-amin hydrochlorid	394
<b>vv</b>		[2-(2-Methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-[5-(3,4,5-trifluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-aminhydrochlorid	412
<b>ww</b>		[5-(2,4-Difluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-amin hydrochlorid	380
<b>xx</b>		[2-(2-Methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-[5-phenylpyridin-3-ylmethyl]-aminhydrochlorid	358
<b>yy</b>		[5-(2-Fluorophenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid	376

## Beispiel 4

## Ampullen zur Injektion

- 5 [0056] Eine Lösung von 100 g einer Verbindung der allgemeinen Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat werden in 3 l doppelt destilliertem Wasser auf pH 6,5 mit 2 N Salzsäure eingestellt, steril filtriert und in Injektionsampullen gefüllt, und lyophilisiert. Dabei wurden sterile Bedingungen eingehalten. Jede Injektionsampulle enthält 5 mg der aktiven Komponente der allgemeinen Formel I.

## 10 Beispiel 5

[0057] Eine Mischung von 20 g einer Verbindung der allgemeinen Formel I wird unter Erwärmung mit 100 g Soja-Lecithin und 1400 g Kakaobutter gemischt und in Vertiefungen gegossen. Jedes Zäpfchen enthält 20 mg der aktiven Komponente.

## 15 Beispiel 6

- 20 [0058] Eine Lösung, enthaltend 1 g einer Verbindung der allgemeinen Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid, wird mit 940 ml zweifach destilliertem Wasser angesetzt. Die Lösung wird auf pH 6,8 eingestellt auf einen Liter mit zweifach destilliertem Wasser aufgefüllt und durch Strahlung sterilisiert. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen benutzt werden.

## Beispiel 7

## 25 Salbe

[0059] 500 mg einer Verbindung der allgemeinen Formel I werden mit 99,5 g Rohvaseline unter aseptischen Bedingungen vermengt.

## 30 Beispiel 8

## Tabletten

- 35 [0060] Ein Gemisch von 100 g einer Verbindung der allgemeinen Formel I, 1 kg Lactose, 600 g mikrokristalline Zellulose, 600 g Maisstärke, 100 g Polyvinylpyrrolidon, 80 g Talg und 10 g Magnesiumstearat werden gemischt und in üblicher Weise zu Tabletten gepreßt, so daß eine Tablette 100 mg der aktiven Komponente enthält.

## Beispiel 9

## 40 Beschichtete Tabletten

[0061] Tabletten werden wie in Beispiel 7 hergestellt und anschließend auf bekannte Weise mit Saccharose, Maisstärke, Talg, Tragantgummi und Farbstoffen beschichtet.

## 45 Beispiel 10

## Kapseln

- 50 [0062] Hartgelatine kapseln werden mit einer Verbindung der allgemeinen Formel I auf bekannte Art und Weise gefüllt, so daß jede Kapsel 5 mg der aktiven Komponente enthält.

## Beispiel 11

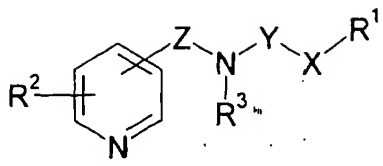
## Inhalierungsspray

- 55 [0063] 14 g einer Verbindung der allgemeinen Formel I werden in 10 l isotonischer Kochsalzlösung aufgelöst. Die Lösung wird in kommerziell erhältliche Spraycontainer, die einen Pumpmechanismus besitzen, eingefüllt. Die Lösung kann in den Mund oder in die Nase gesprüht werden. Ein Sprüh-Stoß (ungefähr 0,1 ml) entspricht einer Dosis von 0,14 mg einer Verbindung der allgemeinen Formel I.

## 60 Patentansprüche

## 1. Verbindung der allgemeinen Formel I

65



(I)

wobei

R¹ das Radikal eines Heterocyclus mit 1 bis 3 Ringstrukturen, wobei jede Ringstruktur gesättigt, ungesättigt oder aromatisch und gegebenenfalls mit anderen Ringstrukturen zu einem kondensierten Ringsystem anelliert ist und der Heterocyclus insgesamt 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atome in den Ringstrukturen aufweist und gegebenenfalls einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist durch eine oder mehrere der Gruppen -A, -OR⁴, -N(R⁴)₂, -NO₂, -CN, Hal, -COOR⁴, -CON(R⁴)₂, -COR⁴, =O;

R² eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls einfach, zweifach, dreifach, vierfach oder fünffach durch eine oder mehrere der Gruppen Hal, A, -O-A, -NO₂ oder -CN substituiert ist, bedeutet, oder eine Thienylgruppe, die gegebenenfalls einfach oder zweifach durch eine oder mehrere der Gruppen Hal, A, -O-A, -NO₂, -CN oder Thienyl substituiert ist, bedeutet;

R³ H, A, -CO-A, -C(R⁴)₂R², -C(R⁴)₂-pyridin-diyl-R²;

R⁴ H oder A;

A C₁-C₆-Alkyl, wobei gegebenenfalls 1 bis 7 Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sind;

-X- -O-, -S-, Sulfinyl, Sulfonyl, -C(R⁴)₂-;

-Y- -[C(R⁴)₂]ₙ-;

-Z- C(R⁴)₂-;

Hal F, Cl, Br oder I;

n 1, 2, 3 oder 4;

sowie ihre verträglichen Salze und Solvate.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Z in meta-Stellung zum Stickstoff des mit Z verbundenen Pyridinrings steht.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch mindestens eines der folgenden Merkmale:

- Z bedeutet Methylen (-CH₂-),
- Y bedeutet Ethylen (-CH₂-CH₂-),
- R³ bedeutet H,
- X bedeutet Sauerstoff (-O-).

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R² in meta-Stellung zum Stickstoff des mit R² verbundenen Pyridinrings steht.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, gekennzeichnet durch mindestens eines der folgenden Merkmale: R¹ bedeutet Chinolyl, Isochinolyl, die gegebenenfalls mindestens einen Chlor-Substituenten aufweisen, oder Indolyl, Benzothiazolyl, Cumaronyl, Cumarinyl, Pyridyl oder Carbazolyl, wobei gegebenenfalls mindestens ein Wasserstoff des Chinolyls, Isochinolyls, Indolyls oder Benzothiazolyls durch eine Methylgruppe oder Ethoxycarbonylgruppe ersetzt ist;

R² bedeutet Fluorphenyl, Difluorphenyl, Cyanophenyl oder Toly.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch mindestens eines der folgenden Merkmale: R¹ bedeutet Chinolin-7-yl, Chinolin-8-yl, wobei gegebenenfalls an Position 5 ein Wasserstoff durch ein Chlor-Atom ersetzt ist, oder Indol-4-yl oder Indol-7-yl, wobei gegebenenfalls ein Wasserstoff an Position 2 des Chinolyls oder Indolyls durch eine Methylgruppe oder Ethoxycarbonylgruppe ersetzt ist;

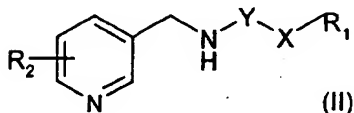
R² bedeutet Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 3-Cyanophenyl oder 4-Methylphenyl.

7. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus

- a) [5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid
- b) [2-(5-Chlorchinolin-8-yloxy)-ethyl]-[5-(2,4-difluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-aminhydrochlorid
- c) [5-(2,4-Difluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methylchinolin-8-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid
- d) [5-(2,4-Difluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(chinolin-8-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid
- e) [2-(5-Chlorchinolin-8-yloxy)-ethyl]-[5-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-aminhydrochlorid
- f) [5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methylchinolin-8-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid
- g) [5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(chinolin-8-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid
- h) [5-(3-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(chinolin-8-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid
- i) [5-(3-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methylchinolin-8-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid
- j) [2-(5-Chlorchinolin-8-yloxy)-ethyl]-[5-(3-fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-aminhydrochlorid
- k) [5-(2,4-Difluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid
- l) [5-(3-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid
- m) [5-(2,4-Difluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(chinolin-7-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid
- n) [5-(3-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(chinolin-7-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid
- o) [5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(chinolin-7-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid
- p) [5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-benzothiazol-5-yloxy)-ethyl]-amindihydrochlorid
- q) [5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(chinolin-6-yloxy)-ethyl]-amintrihydrochlorid
- r) [5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(isochinolin-7-yloxy)-ethyl]-amintrihydrochlorid
- s) [2-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yloxy)-ethyl]-[5-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-amindihydrochlorid
- t) [2-(9H-Carbazol-4-yloxy)-ethyl]-[5-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-amindihydrochlorid
- u) [2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-ethyl]-[5-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-amindihydrochlorid

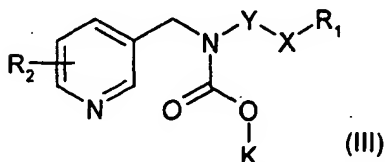
- v) [2-(Benzofuran-5-yloxy)-ethyl]-[5-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-amindihydrochlorid  
w) [2-(Chroman-6-yloxy)-ethyl]-[5-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-amindihydrochlorid  
x) [5-(3-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-ethyl]-amindihydrochlorid  
y) [5-(3-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-amindihydrochlorid  
z) [2-(2-Methyl-benzothiazol-5-yloxy)-ethyl]-[5-p-tolyl-pyridin-3-ylmethyl]-amindihydrochlorid  
aa) 3-(5-{[2-(2-Methyl-benzothiazol-5-yloxy)-ethylamino]-methyl}-pyridin-3-yl)-benzonitrildihydrochlorid  
bb) [5-(2,4-Difluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methylbenzothiazol-5-yloxy)-ethyl]-amindihydrochlorid  
cc) [5-(2,4-Difluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-amindihydrochlorid  
dd) [2-(2-Methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-[5-p-tolyl-pyridin-3-ylmethyl]-amindihydrochlorid  
ee) 7-(2-{[5-(2,4-Difluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-amino}-ethoxy)-1H-indol-2-carbonsäureethylesterdihydrochlorid  
ff) 7-(2-{[5-(3-Cyano-phenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-amino}-ethoxy)-1H-indol-2-carbonsäureethylesterdihydrochlorid  
gg) 7-(2-{[5-(3-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-amino}-ethoxy)-1H-indol-2-carbonsäureethylesterdihydrochlorid  
hh) 7-(2-{[5-p-Tolyl-pyridin-3-ylmethyl]-amino}-ethoxy)-1H-indol-2-carbonsäureethylesterdihydrochlorid  
ü) [5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-amindihydrochlorid  
jj) 6-(2-{[5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-amino}-ethoxy)-chromen-2-onidihydrochlorid  
kk) [5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(pyridin-2-yloxy)-ethyl]-amintrihydrochlorid  
ll) [5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methylchinolin-8-yloxy)-ethyl]-amintrihydrochlorid  
mm) [5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(chinolin-8-yloxy)-ethyl]-amintrihydrochlorid  
nn) [5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(isochinolin-5-yloxy)-ethyl]-amintrihydrochlorid  
oo) 5-(2-{[5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-amino}-ethoxy)-1-methyl-1,3-dihydroindol-2-onidihydrochlorid  
pp) [5-(4-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid  
qq) [5-(3-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid  
rr) [5-(2,3-Difluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid  
ss) [5-(3,5-Difluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid  
tt) [5-(2,6-Difluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid  
uu) [5-(3,4-Difluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid  
vv) [2-(2-Methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-[5-(3,4,5-trifluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-aminhydrochlorid  
ww) [5-(2,4-Difluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid  
xx) [2-(2-Methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-[5-phenylpyridin-3-ylmethyl]-aminhydrochlorid  
yy) [5-(2-Fluorphenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-[2-(2-methyl-1H-indol-4-yloxy)-ethyl]-aminhydrochlorid  
sowie die korrespondierenden freien Basen sowie andere verträgliche Salze und Solvate der korrespondierenden freien Basen.

#### 8. Verbindung der allgemeinen Formel II



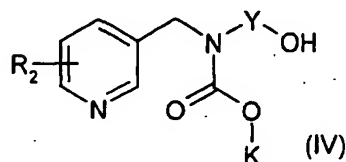
wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X und Y die Bedeutungen gemäß Anspruch 1 haben.

#### 9. Verbindung der allgemeinen Formel III



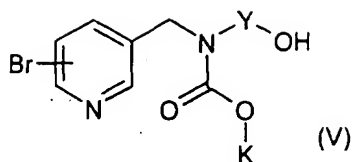
wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X und Y die Bedeutungen gemäß Anspruch 1 haben und K tert-Butyl, Fluoren-9-yl-methyl oder Benzyl bedeutet.

#### 10. Verbindungen der allgemeinen Formel IV



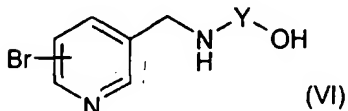
wobei R<sup>2</sup>, Y und K die Bedeutungen gemäß Anspruch 9 haben.

#### 11. Verbindungen der allgemeinen Formel V



wobei Y und K die Bedeutungen gemäß Anspruch 9 haben.

12. Verbindungen der allgemeinen Formel VI



wobei Y die Bedeutungen gemäß Anspruch 1 hat.

13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen der folgenden Schritte:

Synthese einer Verbindung der allgemeinen Formel VI gemäß Anspruch 12 aus Brompyridin-3-yl-methanal und  $H_2N-Y-OH$ ;

Synthese einer Verbindung der allgemeinen Formel V gemäß Anspruch 11 aus  $L-CO-O-K$  und einer Verbindung der allgemeinen Formel VI gemäß Anspruch 12;

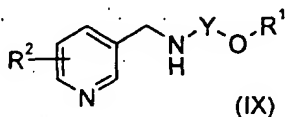
Synthese einer Verbindung der allgemeinen Formel IV gemäß Anspruch 10 aus  $R^2-B(OH)_2$  und einer Verbindung der allgemeinen Formel V gemäß Anspruch 11;

Synthese einer Verbindung der allgemeinen Formel III gemäß Anspruch 9 aus  $HX-R^1$  und einer Verbindung der allgemeinen Formel IV gemäß Anspruch 10 unter den Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion;

Synthese einer Verbindung der allgemeinen Formel II gemäß Anspruch 8 aus einer Verbindung der allgemeinen Formel III gemäß Anspruch 9,

wobei  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Y und K die Bedeutungen gemäß Anspruch 9 haben und L Cl,  $N_3$  oder tert-Butoxycarbonyloxy darstellt.

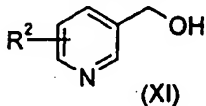
14. Verbindungen der allgemeinen Formel IX



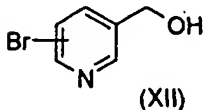
wobei Y,  $R^1$  und  $R^2$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

15. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen der folgenden Schritte:

Synthese einer Verbindung der allgemeinen Formel XI

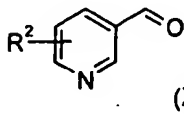


wobei  $R^2$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat, aus einer Verbindung der allgemeinen Formel XII



und  $R^2-B(OH)_2$ , wobei  $R^2$  die Bedeutungen gemäß Anspruch 1 hat;

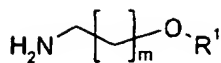
Synthese einer Verbindung der allgemeinen Formel X



wobei  $R^2$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat, aus einer Verbindung der allgemeinen Formel XI;

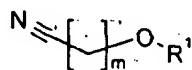
Synthese einer Verbindung der allgemeinen Formel IX gemäß Anspruch 14 aus einer Verbindung der allgemeinen Formel X und  $R^1-O-Y-NH_2$ , wobei Y und  $R^1$  die Bedeutungen gemäß Anspruch 1 besitzen;

Synthese einer Verbindung  $NH_2-Y-O-R^1$ , identisch mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIII



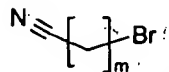
(XIII),

wobei m die Bedeutung 1, 2 oder 3 annimmt und R<sup>1</sup> die in Anspruch 1 aufgeführten Bedeutungen hat, aus einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV



(XIV),

wobei m die Bedeutung 1, 2 oder 3 annimmt und R<sup>1</sup> die in Anspruch 1 aufgeführten Bedeutungen hat;  
Synthese einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV aus einer Verbindung der allgemeinen Formel XV



(XV),

wobei m die Bedeutung 1, 2 oder 3 annimmt.

16. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zusammen mit einem geeigneten Träger in eine geeignete Dosierungsform überführt wird.

17. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7.

18. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten des zentralen Nervensystems, insbesondere von Geisteskrankheiten aus dem Formenkreis der Schizophrenie und zur Bekämpfung von psychotischen Angstzuständen.